

Maria Mäihäniemi

ALKURASKAUDEN YHDISTELMÄSEULONTA TAYS:N
MILJOONAPIIRIN ALUEELLA

Lääketieteen ja terveysteknologian tiedekunta
Syventävien opintojen kirjallinen työ
Tammikuu 2019

TIIVISTELMÄ

Maria Mäihäniemi: Alkuraskauden yhdistelmäseulonta Tays:n miljoonapiirin alueella
Syventävien opintojen kirjallinen työ
Tampereen yliopisto
Lääketieteen lisensiaatti
Tammikuu 2019

Sikiötutkimukset kehitettiin 1960-1970 luvulla ja varsinainen kromosomipoikkeavuuksien tutkiminen aloitettiin Suomessa 1977. Äidin iän merkitys sikiön kehityshäiriöihin tunnettiin jo silloin ja tarkoituksena olikin tarjota riskiryhmiin kuuluville perheille mahdollisuutta tutkia syntyvän lapsen riskiä sikiönaikaisille kehityshäiriöille.

Sikiöseulontojen tavoitteena nykyään on tarjota tasapuolisesti kaikille perheille vapaaehtoisia, maksuttomia, yhdenmukaisia ja laadukkaita tutkimuksia. Suomessa on päästy valtakunnallisesti yhtenäisiin seulontakäytäntöihin vuonna 2010, jolloin asetus sikiöseulontojen järjestämisen velvollisuudesta astui voimaan.

Tutkimuksen tarkoituksena oli raportoida koko Pirkanmaan sairaanhoitopiirin ja siihen kuuluvien erityisvastuualueiden alkuraskauden yhdistelmäseulonnan tulokset vuosina 2012-2013. Keskeisiä selvitettäviä asioita olivat alkuraskauden seulontaan osallistuvien osuus raskaana olevista, testin sensitiivisyys ja spesifisyys, seulontaposiitivisten ja jatkotutkimuksiin osallistuvien osuus seulotuista sekä kajoavien jatkotutkimuksien komplikaatioiden määrä.

Tutkimusaineisto koostui vuosina 2012-2013 Pirkanmaan erva-alueella seulontaan osallistuneista raskaana olevista naisista, heidän raskauksiinsa liittyvistä sikiölöydöksistä sekä seulonnat läpikäyneistä vastasyntyneistä. Tiedot saatiin Tays:n sikiötutkimusyksikön tiedonkeruujärjestelmän kautta sekä sairaskertomuksista. Keskussairaaloiden vastaavat tiedot kysyttiin kyselykaavakkeella sairaaloiden sikiöseulonnoista vastaavalta lääkäriltä.

Alkuraskauden yhdistelmäseulontaan osallistui Pirkanmaan sairaanhoitopiirin erva-alueella 86 %. Korkein osallistumisprosentti saatiin Tampereella synnyttäneiden keskuudessa. Muissa keskus-sairaaloissa osallistumisprosentit olivat merkitsevästi matalammat.

Alkuraskauden yhdistelmäseulan sensitiivisyys 21-, 18- tai 13- trisomian osalta oli vuosina 2012 – 2013 Pirkanmaan sairaanhoitopiirin erva-alueella 79,7 % ja spesifisyys oli 97,9 %. Pelkästään 21- trisomian kohdalla sensitiivisyys oli 78 % ja spesifisyys 98 %. Sensitiivisyyksissä ei ollut tilastollisesti merkittäviä eroja sairaaloiden välillä, huolimatta siitä, tarkasteltiinko pelkästään 21- trisomia tai 21-, 18-, ja 13- trisomia yhdessä. Korkein spesifisyys havaittiin Tays:n alueella.

Avainsanat: Down syndrooma, niskaturvotus, kromosomipoikkeavuus, sikiöseulontojen historia

Tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin OriginalityCheck –ohjelmalla.

1	JOHDANTO.....	4
1.1	Sikiödiagnostiikan historia ja kehitys.....	4
1.2	Toisen raskauskolmanneksen seulonta.....	7
1.3	Seerumin markkerit.....	9
1.3.1	hCG	9
1.3.2	AFP	9
1.3.3	Inhibiini-A.....	10
1.3.4	Estrioli	10
1.4	Ensimmäisen raskauskolmanneksen seulonta.....	10
1.4.1	Niskaturvotus.....	11
1.4.1	PAPP-A ja hCG alkuraskaudessa	12
1.5	Alkuraskauden yhdistelmäseula nykypäivänä.....	13
1.5.1	Seulonnan tavoitteet	13
1.5.2	Sikiöseulontoja koskeva asetus Suomessa	14
1.5.3	Yhdistelmäseulonta	14
1.5.4	Yhdistelmäseulan sensitiivisyys ja spesifisyys	15
1.5.5	Yhdistelmäseulan eettisyys	16
1.5.6	NIPT.....	16
1.6	Trisomiat.....	18
1.6.1	21-trisomia.....	18
1.6.2	18-trisomia.....	19
1.6.3	13-trisomia.....	20
2	TAVOITTEET	21
3	AINEISTO JA MENETELMÄT	22
4	TULOKSET	23
3.1	TAYS	25
3.2	Päijät- Hämeen keskussairaala	25
3.3	Kanta-Hämeen keskussairaala.....	26
3.4	Etelä-Pohjanmaan keskussairaala	27
5	POHDINTA.....	28
6	LÄHTEET	32

1 JOHDANTO

1.1 Sikiödiagnostiikan historia ja kehitys

Ultraäänitekniikan käyttöönotto ja kehittyminen olivat keskeisessä roolissa sikiötutkimuksien kehittämisessä (1). Ultraäänitutkimukset otettiin ensimmäisen kerran kliinisenä tutkimuksena käyttöön 1956 Glasgowssa ja varsinaiset sikiötutkimukset kehitettiin 1960 -1970 luvulla (2). Ultraäänen tiedettiin jo siihen aikaan olevan oiva työkalu sikiön tutkimiseksi sen helppokäyttöisyyden ja toistettavuuden vuoksi. Sikiötutkimuksissa on erityisen tärkeä rooli myös tutkimuksen turvallisuudella. Ultraäänen todettiin olevan turvallinen sekä sikiölle että äidille jo 70 - luvulla. Ultraäänitutkimusta käytettiin alkuun pääsääntöisesti lasketun syntymäajan määrittämisessä, monisikiöraskauksien diagnosoinnissa, istukan paikan määrittämisessä sekä sikiön hyvinvoinnin arvioimisessa. (1)

Ultraäänitutkimuksen käyttö sikiön kehityshäiriön toteamiseksi huomattiin sattumalta, kun Stuart Campell totesi raskausviikolla 17 tehdyssä ultraäänitutkimuksessa sikiöllä anenkefalian. Tämä oli ensimmäinen sikiöperusteinen raskauden keskeytys, mikä tehtiin ultraääneen perustuvan diagnoosin perusteella ja artikkeli siitä julkistettiin 1972. Seitsemänkymmentä luvulla tunnistettiin ennen raskauden puoliväliä myös seuraavia keskushermoston kehityshäiriöitä- spina bifida, enkefaloseele, hydrokefalia. (3,4)

Suomessa ultraäänitutkimuksen suorittaminen sikiödiagnostiikan tarkoituksessa aloitettiin 1977 Helsingin Naistenklinikassa. Äidin iän merkitys sikiön kromosomipoikkeavuuksiin tunnettiin jo silloin ja tarkoituksena olikin tarjota riskiryhmiin kuuluville perheille mahdollisuutta tutkia syntyvän lapsen riskiä sikiönaikaisille kehityshäiriöille. (5) Iän perusteella tehtyjen ultraäänitutkimuksien lisäksi tutkittiin myös sikiön keskushermostohäiriön suhteen riskiryhmiin kuuluvat äidit. Riskiryhmään kuuluivat synnyttäjät, joilla aikaisemmalla lapsella tai vanhemmalla

oli keskushermostoanomalioita tai sukurasitus epämuodostuman suhteen. Riskiryhmiä pyrittiin tutkimaan ennen kahtakymmentä raskausviikkoa mahdollisen raskaudenkeskeytysmahdollisuuden vuoksi. (3)

Ultraäänitutkimuksen suorittaminen seulontaluonteisesti kaikille raskaana oleville oli kiivaan keskustelun kohteena 90-luvun alussa, vaikka rutiininomaiset ultraäänitutkimukset riskiryhmiin kuuluville naisille olivat laajasti käytössä niin Suomen kuin muualla Euroopassa jo 80-luvulla (1,3). Eräänä kysymyksenä oli ultraäänitutkimuksen taloudellinen vaikuttavuus, mitä ei oltu kliinisten tutkimusten perusteella pystytty todistamaan (1).

Raskauden aikainen sikiön tutkiminen toi mukanaan paljon hyödyllistä tietoa niin lääkäreille kuin tuleville vanhemmille. Raskauden keskeytykset kohdentuivat paremmin, joten turhien keskeytyksien määrä väheni. ”Valikoivien” keskeytyksien mahdollisuus toi mukanaan kuitenkin uusia eettisiä huolia. Neljä keskeistä eettistä ongelmaa 80-luvun puolivälissä olivat: ovatko sikiöperusteiset keskeytykset hyväksyttäviä, vanhempien oikeudet päättää itsenäisesti raskauden keskeytyksestä ympäristön paineesta huolimatta, seulonnan vapaaehtoisuus ja jatkotutkimusten turvallisuus. Myös keskeytyksen lainsäädäntö mietitytti, koska tähän asti keskeytys oli mahdollista vain sikiön ollessa kuolettavasti sairas. Sikiötutkimusten kehittymisen myötä alettiin kuitenkin tunnistamaan myös tiloja, jotka eivät päättyneet välttämättä sikiön menehtymiseen raskauden aikana tai pian syntymän jälkeen, kuten esimerkiksi Downin syndrooma. Sikiötutkimuksia vastustavien keskuudessa vallitsi myös pelko eugeenisen filosofian paluusta, jossa osa ihmisistä luokiteltaisiin alempiarvoiseksi. (6)

Jo 1980-luvulla painotettiin sikiötutkimuksien vapaaehtoisuuden tärkeyttä. Tuleville vanhemmille ei voida asettaa moraalista eikä lainsäädännöllistä pakkoa osallistua tutkimuksiin. Sikiötutkimusten tarkoitus on tarjota parasta mahdollista tietoa sikiön voinnista vanhemmille sekä hoitohenkilökunnalle. Vaikka perhe päättää jatkaa mahdollisesta sairaudesta huolimatta raskautta, heillä on mahdollista valmistautua lapsen tulevaan sairauteen. Yhteiskunnan ei tule painostaa riskiryhmiin kuuluvia raskaana olevia sikiötutkimuksiin eikä painostaa keskeytyksiin, jos tutkimuksissa selviää sikiön terveydentilaan vaikuttava löydös. (6)

Rutiininomaisen ultraäänitutkimuksen käyttöön ottoa puolsi se, että suurin osa merkittävistä poikkeavuuksista esiintyy matalan riskin synnyttäjillä (1). Raskaudenaikaisen diagnoosin uskottiin mahdollistamaan laadukkaamman obstetrisen ja neonatologisen hoidon vastasyntyneelle. Sairaalan lapsen syntymään on tärkeä varautua, jotta pystytään tarjoamaan välitön täsmähoito vastasyntyneelle. Parhaan synnytyspaikan valinnan mukaan paranevat myös vastasyntyneen eloonjäämisen mahdollisuudet. Esimerkiksi Suomessa yli 25 % lapsista syntyi vielä vuonna 1975 sairaaloissa, joista puuttui lastenosasto. Oikean synnytyspaikan sekä -tavan valinnalla oli näiden tietojen pohjalta oletettavasti huomattava hyöty. (3)

Rutiininomaisen ultraäänitutkimuksen käyttöön ottoa vastustettiin tutkimuksen silloisella matalalla sensitiivisyydellä sikiöanomalioiden suhteen. Ennen vuotta 1985 tehtyjen kliinisten tutkimuksien perusteella, raskauden aikainen ultraäänitutkimus ei parantanut raskauden ennustetta. Ultraäänitutkimuksen sensitiivisyydessä sikiön anomalioiden tunnistamisessa oli 80-90 luvulla merkittäviä eroja eri tutkimuksien välillä. (1)

90- luvun alkupuolella julkaistiin artikkeleita, joissa saadut tulokset paranivat ja sensitiivisyys vaihteli 34-77 %. Tulosten eroavaisuudet selittyivät materiaalin vaihtelevuudella matalan ja korkean riskin synnyttäjiin, tutkimuksen suorittajan kokemuksen, anomalioiden vaikeusasteen, raskauden keston sekä ultraäänilaitteen laadun perusteella. Useissa tutkimuksissa puuttui myös luotettava tieto vastasyntyneen diagnoosista. (1)

Ultraäänitutkimuksen spesifisyydeksi sen sijaan saatiin eri tutkimuksissa jopa 99 %. Useimmat tutkimukset eivät kuitenkaan sisällä pidempiaikaista vastasyntyneiden seurantaa, vaan kattavat ainoastaan ensimmäisen lastenlääkärin suorittaman tarkastuksen. Myöhemmin todetut rakennepoikkeavuudet tai kehityshäiriöt jäivät siten huomioimatta. Ultraäänitutkimus koettiin 90-luvun alussa kohtuullisen varmaksi tutkimusmenetelmäksi tunnistamaan terve sikiö, mutta epävarmaksi menetelmäksi poikkeavan sikiön diagnosoimisessa. (1)

Downin syndrooma tunnistettiin ensimmäisen kerran raskauden aikana vuonna 1968 tutkimalla sikiön kromosomisto lapsivesipunktiolla saaduista sikiön soluista. Lapsivesipunktion tai istukkavillusbiopsian avulla saaduista soluista pystytään tutkimaan luotettavasti sikiön kromosomisto ja sen myötä tunnistamaan poikkeavuudet kromosomistossa. (7,8) Näiden toimenpiteiden tarjoaminen kaikille raskaana oleville ei ole järkevää toimenpiteisiin liittyvän keskenmenoriskin (0.5-1 %) vuoksi. Tämän vuoksi invasiivisia toimenpiteitä tarjottiin ainoastaan riskiryhmille, joilla iän perusteella oli korkeampi riski saada Down syndroomaa sairastava lapsi, kuin toimenpiteestä johtuva keskenmeno. (7,9)

Downin syndrooman esiintyvyyden tiedettiin nousevan jyrkästi iän mukaan ja sen perusteella 70-luvulla lapsivesipunktiota tarjottiin kaikille yli 35 vuotiaille raskaana oleville (7,9). Vastoin odotuksia pelkästään ikään perustuva seulonta ei osoittautunut tehokkaaksi – ainoastaan 30% Downin syndroomista löytyi (7).

1.2 Toisen raskauskolmanneksen seulonta

Läpimurto Down syndrooman seulonnassa tehtiin vuonna 1984, kun löydettiin äidin veren seerumin alfa-fetoproteiinin (AFP) pitoisuuden yhteys kohonneeseen Down syndrooman riskiin. Näin tarjoutui ensimmäistä kertaa kaikille raskaana oleville mahdollisuus osallistua Down syndrooman seulontaan iästä riippumatta. AFP:ta oli tutkittu jo aikaisemmin raskaana olevien naisten verinäytteestä ja sen osoitettiin liittyvän myös sikiön neuraaliputken sulkeutumishäiriöihin. (7)

Pian AFP:n jälkeen löytyi lisäksi kaksi seerumin merkkiainetta Downin syndrooman seulontaan - istukkaperäinen raskaushormoni β - koriongonadotropiini (β -hCG) ja ei-konjugoitu estratrioli (uE3) (10). Seerumin merkkiaineiden yhdistäminen äidin ikään antoi riskiluvun Down syndrooman suhteen, millä vältettiin turhia invasiivisia toimenpiteitä pelkkään synnyttäjän ikään pohjautuvan seulontaan verrattuna. (7)

80-luvun loppupuolella ja 90-luvun alkupuolella otettiin maailmanlaajuisesti käyttöön toisen raskauskolmanneksen Downin syndrooman seulonta. Seulonta sijoittui raskausviikoille 15–20 ja siinä otettiin huomioon sekä äidin ikä että seerumin merkkiaineiden pitoisuudet. (7) Koska siihen mennessä oli löydetty jo useita merkkiaineita, niitä yhdisteltiin eri tavalla. Käytössä oli joko Triple-, Double- tai Quadriple- testi. Tripple- testissä yhdistettiin AFP, hCG sekä uE3, Double- testissä yhdistettiin AFP ja β -hCG-pitoisuudet ja Quadriple- testissä Tripple-testiin lisättiin edellä mainituhin Inhibiini-A. Kaikissa testeissä huomioitiin myös äidin ikä. (6,7)

Tripple-testi tunnisti 59 % ja Double- testi 56 % Down tapauksista, kun testien väärien positiivisten määräksi valittiin 5 %. Korkeampi sensitiivisyys, 65 %, saatiin kun erotettiin hCG:sta sen α että β muodot (7).

Seulontapositiivisiksi määriteltiin kaikki raskaudet, joiden riskiluku oli suurempi kuin 1:250 (7). Toisen raskauskolmanneksen seerumiseulonnan tuloksiin vaikuttivat myös useat taustatekijät kuten äidin paino, tupakointi, etnisen tausta, kaksoisraskaus ja diabetes. Näiden seulontojen haittapuoli oli niiden myöhäinen ajankohta – toinen raskauskolmannes. Seulontapositiivisten tilanteessa lapsivesipunktion tulosten saaminen kesti noin kaksi viikkoa, jolloin raskaus oli käytännössä edennyt jo lähelle kahtakymmentä raskausviikkoa ja päätös mahdollisesta keskeyttämisestä jouduttiin tekemään nopeastikin. Lisäksi myöhäisiin raskaudenkeskeytyksiin liittyy varhaisia raskausviikkoja suurempi komplikaatoriski ja ne ovat usein myös psyykkisesti kuormittavia perheille. (10)

Toisen raskauskolmanneksen merkkiaineiden - AFP, estrioli ja β -hCG- käyttöä ensimmäisessä raskauskolmanneksen Down syndrooman seulonnassa tutkittiin ja ainoaksi käyttökelpoiseksi osoittautui β - hCG. β -hCG:n rinnalle löytyi uusi merkkiaine -pregnancy associated plasma protein-A (PAPP-A). PAPP-A:n matalan tason ja Downin syndrooman välillä todettiin voimakas yhteys. (8)

1.3 Seerumin markkerit

1.3.1 hCG

Istukkaperäinen hCG on 39 kDa glykoproteiini, joka on dimeeri. Se koostuu sekä α että β alayksiköstä. Istukan trofoblastisolujen erittämänä, se stimuloi keltarauhaisen kasvua. Se on biologisesti aktiivinen hormoni silloin, kun molemmat alayksiköt ovat liittyneenä ei-kovalenttisiin sidoksiin toisiinsa. α alayksikköä koodaa yksi geeni kromosomissa kuusi, kun β yksikköä varten on kromosomissa yhdeksän yhdeksäntoista geeniä. Vapaan β -hCG osuus verenkierrossa on varsin pieni ja se on peräisin kolmesta eri lähteestä: suoraan eritettynä istukan trofoblastisoluista, verenkierrossa kiertävän hCG:n hitaasta hajoamisesta α ja β yksikköihin sekä makrofaagien ja neutrofiilien erittämien entsyymien hajottamana istukassa. (7)

Istukan hCG nousee jyrkästi kahdeksanteen raskausviikkoon asti, jonka jälkeen sen pitoisuus laskee. β -hCG käyttäytyy raskauden edetessä samankaltaisesti kuin hCG, mutta α -hCG nousee jatkuvasti raskauden loppuun asti. Downin syndroomassa hCG:n määrä on melkein kaksinkertainen verrattuna raskauteen, jossa sikiöllä ei ole Downin syndroomaa. (7)

1.3.2 AFP

Alfa-1-fetoproteiini on glykoproteiini ja sen pitoisuus on sikiössä huomattavasti suurempi kuin äidissä. Kyseistä proteiinia erittävät verenkiertoon raskuaispussi, sekä sikiön suoli että maksa. AFP otettiin seulonta testinä käyttöön 1970 luvulla hermostoputken sulkeutumisen häiriöiden toteamiseen. Normaalissa raskaudessa AFP:n pitoisuus nousee tasaisesti äidin seerumissa, mutta hermostoputken ja vatsanpeitteiden sulkeutumishäiriöiden sekä synnynnäisen nefroosin, kohdalla se on taas normaalia korkeampi. 80-luvun puolivälissä huomattiin hyvin alhaisen AFP:n yhteys kromosomipoikkeavuuksiin. (8) AFP:n pitoisuudet nousevat myös istukan toiminnanhäiriöissä sekä fetus mortus tapauksissa (11).

1.3.3 Inhibiini-A

Inhibiini-A:n määrän on huomattu olevan koholla äidin veren seerumissa raskauden toisella kolmanneksella, jos sikiöllä on Downin syndrooma. Inhibiini-A on inhibiinin bioaktiivinen muoto. Sekä istukka että corpus luteum erittävät inhibiinia. (7)

Inhibiini-A:n huomioiminen Tripple testissä auttaa tunnistamaan jo 70 % Downin syndrooman tapauksista. Väärien positiivisten määrä pysyisi viidessä prosentissa. (7)

1.3.4 Estrioli

Estrioli on yksi kolmesta tärkeimmistä estrogeeneista, jota elimistö tuottaa. Estriolia syntetisoidaan isoja määriä istukan synsytiotrofoblasteissa, esiasteena toimii sikiön lisämunuaisen erittämä dehydroepiandrosteroni. Biosynteesissä yhdistettä muokataan sikiön maksassa ja istukassa ennen kuin se vapautuu äidin verenkiertoon. Suurin osa estriolista kiertää verenkierrossa sulfaattiin tai glukuronaattiin konjugoituneena, mutta sikiödiagnostiikan kannalta merkityksellistä on vain ei-konjukoituneella estriolilla. Ei-konjugoitu estrioli kuuluu toisen raskauskolmanneksen Triple-testin markkereihin ja se löydettiin yhdessä hCG:n kanssa 80-luvun lopussa. (12) uE3:n pitoisuus äidin seerumissa nousee raskauden edetessä, mutta Downin syndroomassa merkkiaineen pitoisuus on normaalia matalampi. Sen puoliintumisaika on lyhyt, 20-30 minuuttia. (7,10)

1.4 Ensimmäisen raskauskolmanneksen seulonta

Raskauden aikainen seulonta kromosomipoikkeavuuksien kohdalla aikaistui 90-luvulla ensimmäiseen raskauskolmannekseen. Tämän mahdollistivat tutkimustulokset matalan PAPP-A:n yhteydestä Downin syndroomaan sekä ultraäänilaitteiden että tutkimusmenetelmien kehittämisessä

niskaturvotuksen mittaamiseen. Muutos oli odotettu ja toivottu niin perheiden kuin ammattilaisten puolesta, sillä se toi mukaansa useita hyötyjä. Ensimmäiseksi, se mahdollisti sen, että suurin osa perheistä sai heti raskauden alkuvaiheessa mielenrauhan negatiivisen seulontatuloksen muodossa. Positiivisen tuloksen saaneille perheille tarjoutui mahdollisuus istukkavillusbiopsian, mikä tehdään lapsivesipunktioon verrattuna varhaisemmilla raskausviikoilla. Tällöin myös tulokset sikiön kromosomistosta saadaan varhaisemmilla raskausviikoilla, antaen perheelle enemmän aikaa päättää raskauden jatkamisesta tai keskeyttämisestä. Tällöin myös raskauden keskeyttäminen ajoittuu varhaisemmille raskausviikoille. (7,10)

1.4.1 Niskaturvotus

Paksuuntunut niskapoimu johtuu nestekerroksesta niskan ihon alla. Sen yhteys kromosomihäiriöihin todettiin ultraäänitutkimuksissa jo 80-luvulla. (13) Tutkimustuloksia niskaturvotuksen paksuudesta ja kromosomihäiriöistä saatiin 90-luvun alkupuolella (7,13). Niskaturvotuksen etuna aikaisempaan seulontaan verrattuna oli sen mittaaminen jo ensimmäisellä raskauskolmanneksella (13). Pelkästään niskapoimun sensitiivisyys Downin syndrooman toteamiseksi oli 58%. Niskaturvotus lisääntyy myös normaalissa raskaudessa ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana - jopa 17% viikossa – joten raskauden kesto on otettava huomioon. (7,10)

Paksuuntuneen niskapoimun syntymekanismi on jossain määrin edelleen epäselvä ja nestekerros on huomattava ainoastaan raskausviikoilla 11+0 - 13+6, jonka jälkeen se useimmiten häviää. Eniten hyväksyntää on saanut teoria, jonka mukaan turvotus johtuisi sikiön sydämen toiminnan häiriöstä. Turvotus häviää keskiraskaudessa, sillä silloin istukan verenkierron vastus pienenee ja sikiön sydän kehittyy. (9)

Niskaturvotuksen mittaamisen myötä kromosomihäiriöiden tunnistamiseksi, huomattiin sen yhteys myös synnynnäisiin sydänvikoihin. Synnynnäisen sydänvian riskin todettiin kasvavan lineaarisesti niskaturvotuksen mukana, vaikka sikiön kromosomisto olisikin normaali. (14) Alkuraskaudessa todettu kohonnut niskaturvotus antaa syyn myös perusteelliselle sydämen

rakenteen tarkastelulle toisen raskauskolmanneksen ultraäänitutkimuksessa. Kokeneen asiantuntijan suorittaman sydämen ja suurten valtasuonten tarkastelun ultraäänellä ennen kahtakymmentä raskausviikkoa on todettu löytävän jopa 90% sydänvioista. Yleensä prosenttiluku on kuitenkin 15-20 % luokkaa. (15)

1.4.1 PAPP-A ja hCG alkuraskaudessa

Pregnancy associated plasma protein A (PAPP-A) löydettiin 1970-luvun alkupuolella (7,16). PAPP-A on heterotetrameeri joka koostuu kahdesta 200-250kDa PAPP-A alayksiköistä. Nämä ovat yhdistetty disulfidi silloilla kahteen 50-90kDa proMBP molekyyliin. PAPP-A kiertää verenkierrossa aina proMBP:hen liittyneenä ja proMBP:n konsentraatio on jopa kuusinkertainen PAPP-A:n nähden, sillä se sitoutuu myös esimerkiksi angiotensinogeeniin. Molempia proteiineja koodavat geenit sijaitsevat kromosomissa yhdeksän. (7)

Proteiini löytyi ensimmäisen kerran loppuraskauden aikana otetusta verinäytteestä ja vaikka proteiinin merkityksestä ei ollut vielä sen löytämisen hetkellä tietoa, sitä tutkittiin potentiaalisena markkerina joka kuvastaa istukan kehitystä. Nykypäivänä PAPP-A:n uskotaan toimivan sekä istukan että sikiön kasvutekijänä insuliinikaltaisten kasvutekijöiden (IGF) kautta. PAPP-A:ta erittävät raskauden aikana istukan synsytiotrofoblastisolut. (16)

Sopivan aikaikkunan määrittäminen verinäytteen ottoa varten parhaan lopputuloksen kannalta oli haasteellista PAPP-A:n ja hCG:n erilaisen käyttäytymisen vuoksi raskauden aikana. β -hCG:n pitoisuudet siirtyvät laskuun kahdeksannen raskausviikon jälkeen, joten ennen kahdeksannetta raskausviikkoa ei olisi hCG:n mittaamisesta hyötyä Downin syndrooman seulontaan. PAPP-A pitoisuuden lähestyvät taas terveen sikiön pitoisuuksia raskauden edetessä ja sen mukaan raskausviikoilla 13-14 PAPP-A ei ole enää luotettava kromosomipoikkeavuuden mittari. Näin olleen alkuraskauden yhdistelmäseulontaan kuuluvan verinäytteen ottamisen parhaaksi ajankohdaksi määräytyi raskausviikot 9-11+6. (7)

Kromosomipoikkeavuuksien seulonnan kehittämisessä on ollut pääpaino Downin syndrooman toteamiseksi sen yleisyyden vuoksi ja siitä johtuen 18- ja 13- trisomiat ovat jääneet pienemmälle huomiolle (8). Molemmissa trisomioissa ovat seerumin merkkiaineet matalia, kun 21-trisomiassa β -hCG on koholla. 18-trisomiassa PAPP-A:n tasot äidin seerumissa ovat jopa matalampia, kun 21-trisomioissa. (8,10) Yhdysvaltalainen tutkimus on esittänyt seulonnan, missä yhdistetään PAPP-A ja β -hCG äidin ikään, sensitiivisyydeksi 18-trisomian toteamiseksi 81,8%, spesifisyys 3.3%. Trisomia 13 aiheuttaa samanlaiset muutokset äidin seerumin markkereihin kuin 18- trisomia. (8)

1.5 Alkuraskauden yhdistelmäseula nykypäivänä

1.5.1 Seulonnan tavoitteet

Sikiöseulontojen tavoitteena on tarjota tasapuolisesti kaikille perheille vapaaehtoisia, maksuttomia, yhdenmukaisia ja laadukkaita tutkimuksia. Perheillä on sikiön vaikean poikkeavuuden diagnosoinnin jälkeen, niin halutessaan mahdollisuus raskaudenkeskeytykseen ennen 24. raskausviikkoa. Keskeytyspäätökseen tai raskauden jatkamiseen on tarjottavaa riittävästi tietoa ja laadukkaita jatkotutkimuksia. (9)

Seulontojen tavoitteena on vähentää syntyvien lasten sairastuvuutta sekä imeväiskuolleisuutta. Siihen pystytään vaikuttamaan hyvällä raskauden aikaisella hoidolla sekä seurannalla ja parhaan synnytystavan ja – paikan valinnalla. (9)

1.5.2 Sikiöseulontoja koskeva asetus Suomessa

Suomessa astui voimaan asetus sikiönseulontojen järjestämisen velvollisuudesta vuoden 2006 lopussa. Siirtymäaika kunnille annettiin kolme vuotta, eli vuodesta 2010 on ollut koko Suomen alueella asetusten mukaiset sikiöseulonnat. Tarkoituksena oli päästä valtakunnallisesti yhtenäisiin seulontakäytäntöihin. Asetuksen mukaan kuntien on järjestettävä raskaana oleville varhaisraskauden yleinen ultraäänitutkimus raskausviikoilla 10+0-13+6 tai varhaisraskauden yhdistelmäseulonta. (17)

Yhdistelmäseulonta on tarkoitettu ensisijaisesti kromosomipoikkeavuuksien löytämiseksi. Yhdistelmäseulontaan kuuluu veriseula raskausviikoilla 9+0-11+6 sekä niskaturvotuksen mittaus yleisen ultraäänitutkimuksen yhteydessä viikoilla 11+0-13+6. Vaihtoehtona alkuraskauden kromosomipoikkeavuuksien seulonnalle on tarjottava seeruminäytteen ottamista raskausviikolla 15+0-16+6. Käytännössä tämä vaihtoehto on tarpeen alkuraskauden seulontoja varten liian myöhään neuvolaseurantaan hakeutuneille. Toinen ultraäänitutkimus vaikeiden rakennepoikkeavuuksien selvittämiseksi on järjestettävä raskausviikoilla 18+0-21+6 tai viikon 24 jälkeen. (2,3,17)

1.5.3 Yhdistelmäseulonta

Alkuraskauden yhdistelmäseulonta on ensisijainen tapa selvittää sikiön mahdollista kromosomipoikkeavuutta. Alkuraskauden yhdistelmäseulossa yhdistetään äidin seerumin istukkaperäisen raskaushormonin hCG:n ja äidin seerumin istukkaproteiinin PAPP-A:n tulokset sikiön niskaturvotukseen sekä äidin ikään. (4) Tietokoneohjelma ottaa riskisuhteen laskemisessa arvioon, myös sikiön pää-perämitan eli raskauden keston Down syndrooman riskin selvittämiseen (4,13,18). Riskisuhde suurempi kuin 1:250 tulkitaan positiiviseksi ja odottajalla on mahdollisuus osallistua sikiön kromosomitutkimuksiin (4). Alkuraskauden yhdistelmäseula tunnistaa myös tehokkaasti 18 ja 13- trisomioita (13).

Niskaturvotuksen lisäksi mitataan alkuraskauden ultraäänitutkimuksessa sikiön vartalon pituus jonka avulla määritetään synnytyksen laskettu aika (1,7). Lasketun ajan määrittäminen alkuraskauden ultraäänitutkimuksessa on tarpeellista, sillä viimeisten kuukautisten perusteella laskettu synnytyksen ajankohta ei ole välttämättä luotettava. 10-45 % naisista ovat esimerkiksi epävarmoja viimeisten kuukautisen alkamisajankohdasta tai heillä on epäsäännöllinen kierto. Säännöllisestä 28 päivän kierrosta huolimatta on olemassa virheen mahdollisuus lasketun ajan määrittelemisessä pelkästään viimeisten kuukautisten aloituspäivän mukaan, sillä ovulaation ajankohta voi vaihdella useita päiviä. (7)

Alkuraskauden ultraäänitutkimuksessa tarkistetaan myös sikiön rakenteet. Noin 30 % isoista epämuodostumisista on todettavissa jo 13-14 raskausviikoilla (1).

1.5.4 Yhdistelmäseulan sensitiivisyys ja spesifisyys

Yhdistelmäseulonnan sensitiivisyys 90- luvun lopussa tehdyssä tutkimuksissa vaihtelee 76-89 % välissä, spesifisyys 95 %. Pelkästään äidin iän yhdistämisen PAPP-A:n ja β -hCG:n kanssa antaa sensitiivisyydeksi 55-63 %, spesifisyys 95 % (10). Yhdistelmäseulonnan sensitiivisyys 2000-luvulla tehdyissä tutkimuksissa vaihtelee 76-91 %, spesifisyys 91-97 %. (16)

Marttala (2011) toteaa omassa tutkimuksessa Suomessa yhdistelmäseulonnan sensitiivisyydeksi Downin oireyhtymän toteamiseksi 82 %, ja spesifisyydeksi 94 %. 18-trisomian sensitiivisyys 74 % ja 13-trisomian 54 %. Yhdistelmäseulonta toimii parhaiden yli 35 vuotiaiden naisten joukossa, jolloin saadaan korkeampi sensitiivisyys, kuin tutkimukselle kokonaisuudessa (16).

1.5.5 Yhdistelmäseulan eettisyys

Raskauden aikainen sikiön rakennepoikkeavuuksien seulonta on perheille vapaaehtoista. Perusteellinen ja laaja-alainen neuvonta on aiheellista ensimmäisellä neuvolankäynnillä, ennen kun perhe päättää osallistua tai jättää osallistumatta seulontoihin. Äitiyshuoltoon erikoistuneen henkilön pitää kiinnittää neuvonnassa huomiota erityisesti neutraaliin asenteeseen ja keskustelua ei saisi johdattaa suuntaan tai toiseen. Seulonnan vapaaehtoisuus on keskeisessä asemassa ja sitä on tarpeellista korostaa. (10)

Poikkeavat löydökset tulevat perheille usein järkytyksenä. Riittävän neuvonnan tarkoitus on valmistaa perhettä alustavasti myös mahdollisen positiivisen tuloksen varalle. Neuvonnassa tulisikin kertoa positiivisen tuloksen seurauksista ja siitä mitä tarkoittaa kohonnut riskisuhde käytännössä. Perhe voi joutua kohtaamaan tilanteen, jossa tarvitsee tehdä isoja päätöksiä. Tieto jatkotutkimuksista on keskeisellä paikalla, mutta myös perheen psyykkinen ohjaus ja eri mahdollisuuksien pohdinta. (1,10)

Eettisiä ongelmia sikiödiagnostiikassa on useita. Väärien positiivisten tulosten aiheuttama huoli ja päätöksenteko jatkotutkimuksista jättävät pysyvän huolen sikiön hyvinvoinnista. Toisaalta seulontojen väärät negatiiviset tulokset saavat perheet uskomaan, että syntymässä oleva lapsi on terve eikä ole syytä huoleen. (1)

1.5.6 NIPT

Non invasive pre-natal testing (NIPT) on uusi tutkimusmenetelmä ja sen analyysi perustuu cell-free DNA:n (cf-DNA) tutkimiseen äidin verenkierrasta. Ensimmäiset tutkimustulokset, jotka osoittivat sikiön DNA:n esiintymisen äidin verenkierrassa esitettiin 1997. (19,20) Myöhemmin on osoitettu, että koko sikiön DNA on löydettävissä äidin verenkierrasta noin 150 emäsparin muodoissa. cf-DNA:n puoliintumisaika on varsin lyhyt, joten uudelleensynnyttäjillä ei ole vaaraa, että

aikaisemman raskauden cf-DNA:ta kiertäisi vielä uuden raskauden alkaessa äidin verenkierrassa.
(19)

Kahdeksan laajan tutkimustuloksen keskiarvona Downin syndrooma tunnistettiin NIPT:ia käyttäen 99,3% todennäköisyydellä, vääriä positiivisia oli 0,16 % riskiryhmiin kuuluvilla naisilla. Sikiön DNA:n fragmentit ovat tunnistettavissa äidin verinäytteestä kymmenenneltä raskausviikolta lähtien.
(20)

Lichtenbetin ym. laajassa retrospektiivisessä tutkimuksessa arvioitiin cf- DNA:n mahdollisuutta korvata alkuraskauden niskaturvotuksen mittausta. cf-DNA:n avulla ei pystytä kuitenkaan tunnistamaan kaikkia poikkeamia kuten esimerkiksi ultraäänitutkimuksella todettavia rakennepoikkeavuuksia, geneettisiä syndroomia tai kromosomien mosaikismia, mikroleetiota, mikroduplikaatiota, translokaatioita eikä triploidiaa. Tutkimuksessa todettiin kohonnut niskaturvotus alkuraskaudessa (yli 3,5 mm) 0,9 %:lla tutkimusväestöstä. Tutkimuksen rajoituksista huolimatta ainoastaan 0,01 %:lla tutkimusaineiston raskauksista, niskaturvotuksen mittaaminen alkuraskaudessa olisi antanut merkittävän lisäinformaation raskauden etenemisen kannalta. Tämä tulos selittyy sillä, että suurimmalla osalla sikiöistä, joilla todettiin kohonnut niskaturvotus oli 13-, 18- tai 21- trisomia ja kyseiset kromosomipoikkeamat tunnistetaan luotettavasti myös cf-DNA:n avulla. Loput raskauksista, joissa sikiöllä todettiin kohonnut niskaturvotus, päättyivät joko keskenmenoon tai keskeytykseen, keskiraskauden ultraäänitutkimuksen jälkeen. Viimeiseen kategoriaan ei oltaisi pystytty vaikuttamaan alkuraskauden niskaturvotuksen mittauksella, koska sikiöillä esiintyvät anomaliat olivat luonteeltaan vasta keskiraskaudessa näkyviä poikkeamia. (21)

Suomessa NIPT tutkimuksen otti ensimmäisenä käyttöön Helsingin ja Uudenmaan sairaanhoitopiiri vuonna 2015. Riskiryhmiin kuuluville tarjotaan mahdollisuutta uudenaikaiseen tutkimukseen, perinteisten lapsivesipunktion tai istukkabiopsian sijasta. (22)

1.6 Trisomiat

1.6.1 21-trisomia

Trisomia 21 eli Downin oireyhtymä johtuu ylimääräisestä kromosomista 21 ja on yleisin syy kehitysvammaan. Oireyhtymä johtuu pääsääntöisesti (95 %) kromosomin 21 jakautumishäiriöstä. Häiriön tapahtumisen todennäköisyys kasvaa iän myötä ja esiintyy 80 % todennäköisyydellä munasolussa. Lopulla kromosomipoikkeavuus johtuu joko translokaatiosta tai trisomiamosaikismista. (23,24)

Downin syndroomalle on useita tyypillisiä kasvopiirteitä, kuten vino silmäluomen poimu, leveä nenänselkä, ulostyöntynyt kieli. Muita tyypillisiä ulkonäön piirteitä ovat lyhyt kaula, pienet korvat, leveä isovarpaan varvasväli, yksi kämmenpoimu, pienet korvat ja lyhyet sormet. Vastasyntyneillä on tyypillistä lihasheikkous ja yliliikkuvat nivelet. (25)

Downin syndroomalla on vahva yhteys sydänvikoihin, joita esiintyy 40 % prosentilla. Yleisimmät sydänviat ovat eteis-kammio väliseinän aukko, kammioväliseinäpuutos ja avoin valtimotiehyt. Sekundum tyypiset eteisten väliseinän viat ja Fallotin tetralogia esiintyvät harvemmin. Tämän vuoksi on syytä suorittaa aina sydämen kaikukuvaus, jos vastasyntyneellä todetaan Downin syndrooma. (24,26)

Downin syndrooma aiheuttaa korkeamman riskin menehtyä jo lapsuusiässä vaikka sydänsairautta ei löytyisi. Sen arvellaan johtuvan korkeasta infektioaltuudesta, erityisesti riskistä sairastua pneumoniaan on kohonnut. Lisäksi heillä on kohonnut riski ruuansulatuskanavan tukoksiin, näön ja kuulon ongelmiin, leukemiaan, kilpirauhasen vajaatoimintaan, keliakiaan, tuki- ja liikuntaelinten ongelmiin sekä varhaisiin muistisairauksiin. (24,26)

Kehitysvamman aste on yleensä keskivaikea, mutta vaihteluväliä esiintyy lievästä vaikeaan. Yleensä 21-trisomia sairastavat lapset oppivat kävelemään ja omaksuvat sosiaalisia taitoja. Kehitystä tapahtuu jatkuvasti, se on vaan hitaampaa. Degeneraatioita kehityksessä ei ole huomattu. (26)

Downin oireyhtymää sairastavia lapsia syntyy Suomessa keskimäärin 70 vuodessa. 89 % syntyneistä lapsista on elossa vielä ensimmäisen ikävuoden jälkeen ja Downin syndrooman sairastava henkilö elää keskimäärin 50 vuotiaaksi. Kokonaisuudessa oireyhtymään sairastavia henkilöitä on Suomessa noin 3600. (13,27)

1.6.2 18-trisomia

Trisomia 18 eli Edwardsin syndrooma johtuu ylimääräisestä kromosomista 18. Oireyhtymän esiintyvyys on 1/6000-8000 syntyneellä lasta. Tila johtaa sikiön kuolemaan 95 %, elävänä syntyneistä menehtyy 50 % ensimmäisen elinviikon ja 90 % ensimmäiseen ikävuoteen mennessä. Aikuisikään asti selvinneillä on joko 18-trisomiamosaikki tai translokaatio. (1) Edwardsin syndrooma on yleinen syy kätkeytykseen. Tyttösikiöillä on todettu olevan nelinkertainen mahdollisuus poikasikiöihin nähden selviytyä syntymään asti. 18-trisomian esiintyvyys nousee äidin iän mukaan, samoin kun 21-trisomian esiintyvyys. (24)

18-trisomia aiheuttaa sikiön kasvuhäiriötä sekä painon että pituusmitan. Syndroomalle on useita tyypillisiä piirteitä, kuten pitkäkalloisuus, tunnunomaiset kasvopiirteet ja raajojen poikkeavuudet, joten tilaa voidaan epäillä raskausajan ultraäänitutkimuksessa. 90% esiintyy sydänvikoja, yleisimmin kammioiden väliseinän malformaatioita. (24) Diagnoosi varmistetaan kromosomitutkimuksella. 13 ja 18-trisomioiden varhainen toteaminen vähentää raskauskomplikaatioita sekä turhia keisarinkeikkauksia. (10)

1.6.3 13-trisomia

Trisomia 13, toisin sanoen Patauin oireyhtymä johtuu 80 %:ssa tapauksista ylimääräisestä kromosomista 13. Loput tapauksista johtuvat translokaatioista ja parilla prosentilla esiintyy mosaikismia. Patauin oireyhtymä esiintyy 1/10 000-15 000 vastasyntyntä kohtaan. Syndrooman ennuste on hyvin saman tyyppinen, kuten Edwardsin syndroomassa. (1,24)

Syndroomalle tyypillisiä piirteitä ovat aivojen epämuodostumat, kasvojen dysmorfia, silmien anomaliat, postaksiaalinen polydaktylia, urogenitaalialueen epämuodostumia sekä vaikea psykomotoorinen jälkeenhäjäneisyys. Muille trisomioille tyypillisesti 80 %:lla esiintyy sydänvikoja. Tilaa voidaan epäillä raskausajan ultraäänitutkimuksessa ja diagnoosi varmistetaan kromosomitutkimuksella. (1,24) 13- ja 18- trisomioilla ei ole yhtä vahvaa yhteyttä äidin ikään, kuin Downin syndroomalla. 80 % kaikista 13- ja 18- trisomisista sikiöistä todetaan alle 35 vuotiailla odottajilla. (28)

2 TAVOITTEET

Tutkimuksen tarkoituksena on raportoida Pirkanmaan sairaanhoitopiirin (PSHP) ja sen erityisvastuualueeseen kuuluvien alueiden (Etelä-Pohjanmaan sairaanhoitopiiri, Kanta-Hämeen sairaanhoitopiiri ja Päijät-Hämeen sosiaali- ja terveystyöntekijät) alkuraskauden yhdistelmäseulontoja. Pirkanmaan sairaanhoitopiiriä (PSHP) lukuun ottamatta alkuraskauden seulonnat tehdään erikoissairaanhoidossa. PSHP:n alueella seulonnat tehdään avoterveydenhuollon (Tampereen kaupunki ja Terveystalo) toimesta ja jatkotutkimukset tehdään erikoissairaanhoidossa. Tässä työssä selvitetään alkuraskauden seulontaan osallistuvien määrä ja osuus synnyttäjistä, seulontapositiivisten ja jatkotutkimuksiin osallistuvien osuus, jatkotutkimuksiin liittyvien komplikaatioiden esiintyminen sekä seulontamenetelmien osuvuus.

3 AINEISTO JA MENETELMÄT

Tutkimusasetelma on ei-kokeellinen, deskriptiivinen monitorointi tutkimus. Tutkimuksen tutkimisaineisto koostuu vuosina 2012-2014 Pirkanmaan erä alueella seulontaan osallistuneista raskaana olevista naisista, heidän raskauksiinsa liittyvistä sikiölöydöksistä sekä seulonnat läpikäyneistä vastasyntyneistä. Aikarajaus perustuu riittävän tilastotiedon olemassaoloon ja saatavuuteen. Tutkimusta varten saatiin lupa Taysin eettiseltä toimikunnalta.

Tampereella tiedot sikiöseulontoihin osallistuvien ja jatkotutkimuksiin lähetettyjen määristä kerätään avoterveydenhuollon seulontayksiköistä. Jatkotutkimusten laadun arvioimiseksi tietoja kerätään Taysin äitiyspoliklinikan sikiötutkimusyksikön omasta tilastoinnista, sähköisestä synnytyskertomuksesta iPANA- järjestelmästä sekä tarvittaessa sairaskertomuksista.

Taysin äitiyspoliklinikan sikiötutkimusyksikössä on kerätty tietoja oman toiminnan laadun varmistamiseksi ja se sisältää tiedot 2012 vuoden alusta alkaen. Kerättyyn tietoon kuuluu äidin nimi, henkilötunnus, ikä, minkä takia lähetetty sikiötutkimusyksikköön, mahdollinen raskauden keskeytys sekä siihen liittyen patologin lausunnon tulos. Jatkuneen raskauden kohdalla on merkitty synnytystiedot (lapsen sukupuoli, paino, Apgar-pisteet, raskausviikot) sekä syntymän jälkeinen diagnoosi. i-PANA:sta löytyvät tiedot kaikista Taysissa syntyneistä lapsista ja heidän mahdollisista kehityshäiriöistä. Näiden tietojen avulla on mahdollista selvittää kaikkien Tays:issa kehityshäiriön kanssa syntyneiden lasten raskauden aikainen seuranta, mahdolliset löydökset ja diagnoosit, eli myös niiden perheiden tiedot, jotka eivät olleet raskauden aikana sikiötutkimusyksikössä seurannassa. Päijät-Hämeen, Kanta-Hämeen sekä Seinäjoen keskussairaaloissa alkuraskauden seulontoihin osallistuneiden raskaana olevien tiedot ovat kirjattuna erilliseen seulontaohjelmaan ”Life-Cycle”. Kyseisestä ohjelmasta saadaan tarvittava tieto tutkimuksen tavoitteiden saavuttamista varten.

4 TULOKSET

Koko aineisto käsittelee yhteensä 20 812 yhdistelmäseulontaa, jotka tehtiin vuosina 2012 ja 2013 Taysin erityisvastuualueella. Tutkimuksen piiriin kuuluivat Tampereen yliopistollinen sairaala, Tampereen keskusäitiysneuvola, Terveystalo Tampere, Päijät-Hämeen -, Kanta-Hämeen- sekä Etelä-Pohjanmaan keskussairaalat. Tampereen alueen tulokset yhdistettynä Tays:in tutkimuksiin muodostivat isoimman osan tutkimustuloksista, 49,6 % (n=9732). Päijät-Hämeessä suoritettiin 18,9 % (n= 2935) yhdistelmäseuloista, Kanta-Hämeen keskussairaalassa 15,6 % (n= 2399) ja Etelä-Pohjanmaan keskussairaalassa 20,7 %. Etelä-Pohjanmaan keskussairaalan aineistosta puuttui seurantajakson neljä viimeistä kuukautta seulontaohjelman päivityksen vuoksi.

Alkuraskauden yhdistelmäseulan sensitiivisyys, eli kyky löytää 21-, 13- tai 18- trisomia oli vuosina 2012 – 2013 koko Pirkanmaan ERVA-alueella 79,7 %. Spesifisyys, eli testin kyky löytää sikiöt, joilla ei ole edellä mainittuja trisomioita oli 97,9 %. Positiivinen ennustearvo oli 13 % ja negatiivinen ennustearvo 99 %. Tässä työssä on eroteltu myös yhdistelmäseulonnan kyky todeta pelkästään 21- trisomia, jota varten testi on lähtökohtaisesti kehitetty. Tulokset on esitetty taulukossa 1.

Alkuraskauden yhdistelmäseulontaan osallistumisprosentti oli suurin TAYS:in alueella ja alhaisempi PHKS:ssa sekä KHKS:ssa, ero oli tilastollisesti merkitsevä kummankin keskussairaalan osalta ($p < 0,005$). EPKS:an osallistumisprosentissa on myös tilastollista eroa TAYS:iin verrattuna, mutta on mahdollista että tämä ero häviäisi, mikäli tuloksissa olisi mukana vuoden 2013 viimeisen neljän kuukauden osallistujat (taulukko 1). Verrattaessa keskussairaaloita keskenään, niin PHKS ja KHKS välillä ei ole merkitseviä eroja ($p=0,3$), kun kyseisten sairaaloiden ja EPKS:an välissä on merkitseviä eroja ($p < 0,05$).

Taulukko 1

Downin syndrooman seulonnan osuvuus sekä invasiivisten jatkotutkimusten komplikaatioiden osuus Tays:n miljoonapiirin alueella vuosina 2012-2013.

	TAYS	EPKS	PHKS	KHKS	ERVA
synnytykset	10 313	4305	3941	3253	20812
yhdistelmäseulaan osallistujat (%)	94	80	74	74	86
seula positiiviset n (%)	207 (2,1)	-	84 (2,9)	54 (2,3)	345 (2,3)
Down syndrooma n (%)	18 (0,2)	10 (0,3)	4 (0,1)	8 (0,3)	40 (0,2)
jatkotutkimusten komplikaatiot n (%)	2 (1,1)	1 (0,8)	1 (1,4)	2 (5)	6 (1,3)
syntynyt 21-trisomia n (%)	6 (0,06)	5 (0,01)	2 (0,05)	1 (0,03)	14 (0,07)
sensitiivisyys (%)	75	83	66,7	88,9	78
spesifisyys (%)	98	97	97,3	98,1	98
PPV (%)	8,7	8,3	4,8	14,8	8,8
NPV (%)	99,9	99,9	99,9	99,96	99,9

Invasiivisiin jatkotutkimuksiin osallistuttiin eniten TAYS:in alueella. Tilastollisesti merkittävä ero löytyi TAYS:in ja KHKS:san välillä ($p=0,02$). TAYS:in ja PHKS:san ($p=0,09$) välillä ei ollut merkitsevää eroa tutkimuksiin osallistumisella. Myös molempien keskussairaaloiden, eli PHKS sekä KHKS ($p=0,099$), välissä ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa. EPKS:ssa ei saatu mukaan tähän laskentaan puuttuvien tietojen vuoksi. Invasiivisiin jatkotutkimuksiin liittyvien komplikaatioiden esiintyvyyksien välissä ei löytynyt eri sairaaloiden välillä tilastollisesti merkitseviä eroja.

Alkuraskauden yhdistelmäseulonnan sensitiivisyyksissä ei löytynyt eroja sairaaloiden välisessä vertailussa tarkasteltaessa 21- trisomiaa erikseen. Spesifisyyksissä nousivat esiin erot TAYS:n ja kaikkien tutkittujen sairaaloiden välillä ($p=0,001$) sekä KHKS:n ja EPKS:n välillä ($p=0,001$). Muiden keskus-sairaaloiden keskinäisessä vertailussa ei löytynyt merkitseviä eroja alkuraskauden yhdistelmäseulan spesifisyyden suhteen. Samat tulokset saatiin yhdistämällä 21-, 18- ja 13-trisomiat.

3.1 TAYS

Tays:issa hoidettiin yhteensä 10 313 synnytystä vuonna 2012 ja 2013. Synnyttäjistä 94,4 % oli osallistunut alkuraskauden yhdistelmäseulontaan. 5,6 % osallistui alkuraskauden yleiseen ultraäänitutkimukseen. Positiivisen seulontatuloksen saanneista 91 % halusi osallistua myös invasiivisiin jatkotutkimuksiin.

Jatkotutkimuksissa todettiin 21-, 18- tai 13-trisomia 13,5 %:lla seulonta positiivisista. Kaikki raskaudet, joissa todettiin 21-, 18- tai 13-trisomia, keskeytettiin. Yhdessä tapauksessa potilaan paikkakunnan vaihdoksen vuoksi tiedot puuttuvat. Muu kromosomipoikkeavuus todettiin jatkotutkimuksissa 2,9 %:lla (n=6) seulapositiivisista. Komplikaatioiden esiintyvyys oli 1,1 % (n=2). Kompliktioina olivat infektio ja raskauden keskeytyminen.

Taysissa syntyi 7 lasta, joilla oli 21-, 18- tai 13- trisomia. Heidän osuus kaikista synnytyksistä oli 0,07 %. Kaikki äidit, joiden lapsilla todettiin trisomia, olivat osallistuneet alkuraskauden yhdistelmäseulontaan ja olivat saaneet negatiivisen tuloksen, eli riski-suhde pienempi kun 1:250. Alkuraskauden yhdistelmäseulonnan sensitiivisyys 21-, 18- tai 13 trisomioiden löytämiseksi oli 80,0 % (luottamusväli 0,63-0,91) ja spesifisyys 98,2 %. Positiivinen ennustearvo oli 13,5 % ja negatiivinen ennustearvo 99,9 %.

3.2 Päijät- Hämeen keskussairaala

Päijät- Hämeen keskussairaalassa hoidettiin vuonna 2012 ja 2013 yhteensä 3491 synnytystä. Alkuraskauden yhdistelmäseulontaan osallistui 74 % synnyttäjistä. 26 % osallistui ainoastaan alkuraskauden yleiseen ultraäänitutkimukseen. Positiivisen seulontatuloksen saanneista 85 %

osallistui invasiivisiin jatkotutkimuksiin. Yksi positiivisen seulontatuloksen saanut nainen keskeytti raskauden ilman jatkotutkimuksia sikiön rakennepoikkeavuuksien vuoksi.

Jatkotutkimuksissa todettiin 21-, 18-, tai 13-trisomia 8,3 %:lla positiivisen seulontatuloksen saaneista. Muu kromosomipoikkeavuus todettiin 1,2 %:lla (n=1) tämä osoittautui Turnerin syndroomaksi. Kaikki raskaudet, joiden jatkotutkimuksissa todettiin trisomia, keskeytettiin. Lapsivesipunktioissa esiintyvien komplikaatioiden prosentti oli 1,4 (n=1), tämä oli lapsiveden tihkuminen.

Lapsia, joilla oli 21-, 18-, 13- trisomioita syntyi Päijät-Kämeen keskussairaalassa tutkimusjakson aikana kolme ja trisomioiden osuus synnytyksistä oli yhteensä 0,1 %. Kaikki äidit, joille trisominen lapsi syntyi, olivat osallistuneet alkuraskauden yhdistelmäseulontaan ja saaneet siitä negatiivisen tuloksen, eli riski suurempi kuin 1:250. Alkuraskauden yhdistelmäseulonnan sensitiivisyys oli 70,0 % (luottamusväli 0,39-0,89) ja spesifisyys 97,4 %. Positiivinen ennustearvo oli 8,3 % ja negatiivinen ennustearvo 99,9 %.

3.3 Kanta-Hämeen keskussairaala

Kanta-Hämeen keskussairaalassa hoidettiin vuosina 2012 ja 2013 yhteensä 3253 synnytystä. Alkuraskauden yhdistelmäseulaan osallistui 74 % kaikista synnyttäjistä ja loput 26 % osallistuivat ainoastaan alkuraskauden yleiseen ultraäänitutkimukseen. Seulapositiivisista suurin osa, 74 %, osallistui invasiivisiin jatkotutkimuksiin. 26 % seula positiivisista päättivät jatkaa raskautta ilman lisäselvittelyitä. Heistä kahdelta synnyttäjältä puuttuvat kuitenkin luotettavat seurantatiedot paikkakunnan vaihtumisen vuoksi.

Jatkotutkimuksissa todettiin 21-, 18-, tai 13-trisomia 16,7 %-lla (n=9) seula positiivisista. Muu kromosomaalinen poikkeavuus löytyi 2,5 %:lla (n=1) ja se osoittautui Turnerin syndroomaksi. Kaikki kyseiset raskauden keskeytettiin. Invasiivisten jatkotutkimusten komplikaatioita esiintyi 5

%:lla (n=2), molemmissa tapauksissa kyse oli alavatsakivusta. Laboratorion virheen vuoksi istukkavillusbioipsia jouduttiin kerran toistamaan, molemmat näytteenotot sujuivat ilman komplikaatioita. Yhdessä tapauksessa näytteenotto ei onnistunut ja raskaana oleva päätti keskeyttää jatkotutkimukset siihen.

21-, 18- tai 13 trisomioita syntyi yhteensä 1, näiden trisomioiden osuus kaikista synnyttäjistä oli 0,03 %. Kyseisessä raskaudessa alkuraskauden yhdistelmäseula oli negatiivinen (1:290).

Alkuraskauden yhdistelmäseulan sensitiivisyys oli 90,0 % (luottamusväli 0,59-0,98) ja spesifisyys 98,1 %. Positiivinen ennustearvo oli 16,7 % ja negatiivinen ennustearvo 99,95 %.

3.4 Etelä-Pohjanmaan keskussairaala

Etelä-Pohjanmaan keskussairaalassa hoidettiin yhteensä 4305 synnytystä vuosina 2012-2013.

Yhdistelmäseulontaan osallistui 80 % synnyttäjistä. Aineistosta puuttuvat kuitenkin 2013- vuoden syys-, loka-, marras- ja joulukuun alkuraskauden yhdistelmäseulonnat sekä ultraääni-tutkimukset.

Yhdistelmäseulassa positiivisen tuloksen saaneita ei pystytty erottamaan jatkotutkimuksiin osallistuneista, joten oletuksena pidetään että kaikki seulaposiitiviset osallistuivat invasiivisiin jatkotutkimuksiin.

Jatkotutkimuksissa todettiin 21-, 18- tai 13-trisomia 13,1 %-lla jatkotutkimuksiin osallistuneista, muu trisomia 0,9 %-lla. Kaikki raskaudet paitsi yksi keskeytyivät tai keskeytettiin. Seinäjoen sairaalassa kaikkien istukkavillusbioipsioiden tai lapsivesipunktoiden komplikaatioiden esiintyvyys oli 0,8 %.

Vuosina 2012-2013 diagnosoitiin syntymän jälkeen yhteensä kahdella seula negatiivisella lapsella trisomia, joista kaikki osoittautuivat 21- trisomioiksi. Tämä muodostaa kaikista synnytyksistä 0,05 % EPKS:ssa. Alkuraskauden yhdistelmäseulan sensitiivisyydeksi saadaan 73,7 % ja spesifisyydeksi 97,3 %.

5 POHDINTA

Sosiaali- ja terveysministeriö asetti vuonna 2009 alkuraskauden yhdistelmäseulan sensitiivisyyden tavoitteelliseksi rajaksi 80 %. Tähän lukuun päätyi seulonta- asetuksen täytäntöönpanoa tukeva asiantuntijaryhmä muistiossaan ”Sikiön poikkeavuuksien seulonta”. Tämä tarkoittaa, että seulonta löytää 21- trisomioista 80 %. Tässä aineistossa, joka käsittelee Taysin erva- aluetta vuosina 2012- 2013 tämä tavoite täyttyy, kun otetaan Downin syndrooman lisäksi huomioon myös testin tunnistamat 13- ja 18- trisomiat. Tällöin saadaan sensitiivisyydeksi juuri 80 %.

Testi kehitettiin alun perin Downin syndrooman varhaista tunnistamista varten, koska siihen oli suurin tarve kyseisen kromosomipoikkeavuuden yleisyyden vuoksi. Testin huomattiin tunnistavan myös 13- ja 18- trisomiat, mikä oli positiivinen lisä sen kliinisessä käytössä. 13- ja 18- trisomiat ovat harvinaisia, mutta niiden letailin luonteen vuoksi tärkeitä tunnistaa raskauden aikana. Pelkästään Downin syndrooma huomioon ottaen saadaan yhdistelmäseulan sensitiivisyydeksi 78 % vuosina 2012 ja 2013 Taysin ERVA alueella, joka sekin on lähellä Sosiaali- ja terveysministeriön asettamaa tavoitetta.

2000- luvulla on tehty useita tutkimuksia alkuraskauden yhdistelmäseulaan liittyen. Tulokset sensitiivisyyden osalta vaihtelevat 80 %:n molemmin puolin. Vuonna 2006 Rozenberg ym. julkautustussa artikkelissa, todetaan alkuraskauden yhdistelmäseulan 21- trisomian sensitiivisyydeksi 79,6 %. Tutkimuksesta jäivät pois alle 18-vuotiaat, diabetesta sairastavat äidit ja kaksoisraskaudet (29). Hieman korkeampi luku, 82 %, saatiin alkuraskauden yhdistelmäseulan sensitiivisyydelle vuonna 2009 Crossllyn ym. puolesta julkaisutetussa artikkelissa. Tutkimuksessa oli mukana tuloksia yli kymmenestä sikiöseulontoja tarjoavista keskuksista. (30) Vuonna 2009 Wolterbolter ym. julkaisivat tutkimuksen, jossa alkuraskauden ultraäänitutkimuksen sensitiivisyydeksi saatiin 75,9 % (31). Tutkimuksemme koko ERVA-alueen sensitiivisyys asettuu lähelle kansainvälisissä lehdissä julkaistujen artikkelien tuloksia. Kansanvälisiä tutkimustuloksia tarkistaessa, seulan sensitiivisyys vaihtelee odotetusti. Pirkanmaan erva-alueen tulokset asettuvat kansanvälisten tutkimusten sekä kansallisten tavoitteiden mukaisesti.

Tays:n erva alueen alkuraskauden yhdistelmäseulan spesifisyys vuosina 2012-2013 oli varsin korkea, 98 %. Spesifisyyteen vaikuttaa voimakkaasti väärin negatiivisten määrä. Syntyneiden 21-, 18-, tai 13-trisomioiden osuus kaikista syntyneistä lapsista oli 0,08 %. Tämän tutkimuksen aineistossa ei ollut erikseen käsiteltynä seulan väärin negatiivisten tarkempia tietoja kuten ikä, niskaturvotus, PAPP-A tai β -HCG- taso alkuraskaudessa.

Seulontatesteillä ovat tiukat vaatimukset, jotta ne olisivat tarpeeksi luotettavia ja tehokkaita. Alkuraskauden yhdistelmäseulontaan liittyy muihin seulontoihin nähden lisäksi hyvin vahvasti eettinen näkökulma, koska kyse ei ole ainoastaan yhdestä henkilöstä. Tilanteeseen liittyy muitakin osapuolia, jotka pitäisi ottaa huomioon: isä, perheen aikaisemmat lapset, sikiö. Väärän positiivisen tuloksen jälkeen perhe joutuu päättämään jatkotoimenpiteistä, mikä aiheuttaa herkästi kriisin perheen sisällä. Sikiön mahdollinen sairaus vaatii lääketieteellisten faktojen lisäksi myös psyykkistä tukea vanhemmille sekä tietoa minkälaista elämä on vammaisen lapsen kanssa.

Seulonta-asetuksen täytäntöönpanoa tukevan asiantuntijaryhmän muistiossa "Sikiön poikkeavuuksien seuranta" pohdittiin hyväksyttävää raja-arvoa seulapositiivisten osuudelle kaikista yhdistelmäseulontaan osallistuneista. Alkuperäinen 3 %:n raja-arvo päätettiin tutkimustulosten valossa nostaa realistisempaan 5 %:iin. Kriteeri täyttyisi Tays:n erva-alueella vaikka raja ei oltaisikaan nostettu, vaihdelleen aineistossa 2,2 % -2,9 % välillä. Aineistossa kokonaismäärä seulapositiivisille oli alle 3 %, josta 91 % oli väriä positiivisia. Väriä positiivisia tuloksia oli yhteensä 2,2 % kaikista seulontaan osallistuneista äideistä.

Yhdistelmäseulonta on nykypäivän Suomessa helppo osallistua ja se koetaan yhteiskunnassa luotettavaksi tavaksi varmistua sikiön hyvinvoinnista. Alkuraskauden sikiöseulontoihin osallistuu Pirkanmaan alueella lähes 90 % kaikista raskaana olevista. Osallistumisprosentteissa oli tilastollisesti merkitseviä alueellisia eroja. Pienemmissä keskuksissa (PHKS ja KHKS) osallistumisprosentti oli matalampi verrattuna Tampereen tuloksiin. EPKS:n ja Tays:n välinen tilastollisesti merkitsevä ero ei ole välttämättä todellinen, koska aineistosta puuttuu EPKS:n vuoden 2013 viimeisen neljän kuukauden tiedot. Tutkimuksessamme emme selvittäneet syitä alueiden

välisiin eroihin seulontaan osallistumisen aktiivisuudessa. Asiasta on tehty kuitenkin useita tutkimuksia. Tanskassa selvitettiin 1. trimesterin seulontaan osallistuvien ja siitä kieltäytyvien naisten anamneesia. Wolf ym. 2016 julkaistussa artikkelissa selvitettiin raskaana olevien naisten sosiaalisen sekä demografisen taustan, samoin kuin aikaisemman sairaushistorian vaikuttavuutta yhdistelmäseulontaan osallistumispäätökseen. Tutkimuksessa selvitettiin myös seulonnasta kieltäytyvien naisten syitä päätöksiinsä. Mielenkiinnon kohteena olivat erityisesti päätösten taustat, johtuiko kieltäytyminen tiedon puutteesta tai oliko se tietoinen valinta. 82 % vastanneista perustelivat päätöksensä siihen, että he olisivat jatkaneet raskautta joka tapauksessa, riippumatta seulonnan tuloksista. Tutkimuksessa seulonnasta kieltäytyvien naisten osuus oli 19 %, joka on korkeampi kuin tämän tutkimusaineiston tuloksissa.

Tutkimusaineisto käsittelee tuloksia vuosilta 2012 ja 2013, jolloin ainoina jatkotutkimusmenetelminä Tays:n erva-alueella olivat käytössä invasiiviset tutkimukset: istukkavillusbiopsia tai lapsivesipunktio. Kajoaviin tutkimuksiin liittyi Pirkanmaan alueella vuosittain sairaaloissa yksittäisiä komplikaatioita. Tässä aineistossa komplikaatioita ilmeni 1,3 %:ssa kaikista tehdyistä lapsivesipunktioista ja istukkabiopsioista. Aineistossa ei ole eroteltu invasiivisten tutkimusten syitä, joten kaikki lapsivesipunktiot ja istukkabiopsiat eivät välttämättä johtuneet hälyttävästä alkuraskauden seulasta. Samasta syystä myös raskauden kesto tutkimuksen hetkellä vaihteli. Nykypäivänä Tampereen yliopistollisessa sairaalassa perheillä on mahdollisuus valita positiivisen yhdistelmäseulonnan tuloksen jälkeen joko NIPT tai istukkavillusbiopsia/lapsiveripunktio. NIPT tutkimus ei toistaiseksi riitä diagnoosin asettamiseksi, vaan positiivinen löydös varmennetaan aina invasiivisella tutkimuksella.

Komplikaatiolla käsitetään Tampereen yliopistollisessa sairaalassa kaikki raskauteen liittyvät poikkeavat tapahtumat kahden viikon sisällä invasiivisen tutkimuksen suorittamisesta. Tämä on määritelmällinen raja, mutta invasiivinen tutkimus ei välttämättä ole syy raskauden keskeytymiselle tai muille komplikaatioille. Tays:ssa suoritetaan kaikki Tampereen kaupungin ja Tampereen Terveystalon alkuraskauden seulapositiivisuuden perusteella lähetetyt jatkotutkimukset sekä lisäksi myös oman erva-alueen piirin lähettämät.

Suurin osa komplikaatioista olivat alavatsakipuja tai infektioita, jotka eivät kuitenkaan vaarantane raskautta. Tässä aineistossa ilmeni yksi vakava komplikaatio, joka oli keskenmeno. Ei voida luotettavasti arvioida, johtuiko raskauden päättyminen tutkimuksesta vai olisiko keskeytyminen tapahtunut myös luonnostaan. Määritelmien ja tilastojen vuoksi tämä lasketaan kuitenkin komplikaatioksi.

Vuonna 2015 Akolekar ym. julkaisivat systemaattisen kirjallisuuskatsauksen, jonka mukaan invasiiviset tutkimukset eivät sinänsä nosta keskenmenon vaaraa jos se on tehty ennen raskausviikkoa 24. Riski raskauden keskeytymiseen invasiivisten tutkimusten seurauksena on arvioitu olevan suurempi, kuin sen todellinen esiintyminen. Tämä selittyy toimenpiteen suorittamisella riskiryhmään jo ennestään kuuluville raskaana oleville (kohonnut niskaturvotus, kohonnut PAPP-A tasot). Käyttämällä yhdistettyä riskiä, jossa on otettu huomioon raskauden keskeytymisriski niin terveillä verrokeilla kuin myös riskiraskauksissa. Keskenmenon riskiksi saatiin lapsivesipunktion jälkeen 0,11 % ja istukkavillusbiopsian jälkeen 0,22 %.

Tuloksiin syntyi virhelähteitä liittyen teknisiin ongelmiin. Vuonna 2013 siirtyi Seinäjoen keskussairaala käyttämään äitiyshuollossa eri ohjelmaa, joten tuloksissa ei pystytty ottamaan huomioon loppuvuonna tehtyjä yhdistelmäseulontoja. Tämä pienentää Seinäjoen tuloksissa yhdistelmäseulontaan osallistuvien määrää.

6 LÄHTEET

1. Twining P, McHugo J, Pilling D. Fetal abnormalities. Churchill livingstone, 2000 (1.painos)
2. Hiilesmaa V, Salonen R. Äitiyshuollon seulonnan mahdollisuudet ja ongelmat. Duodecim 2000; 116(8):880-886
3. Kirkinen P, Jouppila P, Ylöstalo P, Valkeakari T. Sikiön anomalioiden diagnosointi ultraäänitutkimuksella
4. Campbell S. Early sonographic prenatal diagnosis
5. Jouppila P. Obstetrinen ultraäänitutkimus 1980-luvulla
6. Campbell A. Ethical issues in prenatal diagnosis. British medical journal. 1984; 288: 1633-1634
7. Quin Q-P. Maternal serum screening for down syndrome in the first trimester with a special emphasis on pregnancy associated plasma protein A (PAPP-A). Turun yliopisto, 1998
8. Chasen S. Maternal Serum Analyte for Fetal Aneuploidy. Clinical Obstetrics and Gynecology 2014;51(1):182-188
9. Hyett J, Morga R, Sonek J. First Trimester Ultrasound Assessment for Fetal Aneuploidy. Clinical Obstetrics and Gynecology 2014;57(1):142-158
10. Niemimaa M. First trimester screening for Down syndrome. . Oulun yliopisto, Lääketieteellinen tiedekunta, Synnytys ja naistentaudit, Väitöskirja, 2003.
11. Donaldsen K, Turner S. ym. Maternal serum placental growth factor and alpha-fetoprotein testing in first trimester screening for Down syndrome. Prenatal Diagnosis 2013; 33(5) : 457-461
12. Huang X, Spink D.C, Schneider R, Ling H, Rai A.J, Rosano T.G, Chen B, Cao Z. Measurement of unconjugated Estriol in Serum by Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry and Assessment on the Accuracy of Chemiluminescent Immunoassays. Clinical Chemistry. 2013;60(1):1260-1268
13. Niemimaa M, Tekay A, Heinonen S, Ryyänen M. Downin oireyhtymän seulonta alkuraskaudessa. Suomen Lääkärilehti 2004;59(34):3021-3025
14. Hiilesmaa V, Taipale P. Sikiön niskaturvotus ja synnynnäiset sydänviat. Duodecim 2001;117(5):513-517
15. Eeronen M. Sikiön sydämen rakennevian diagnostiikka, hoito ja ennuste. Duodecim 2002;118(3):229-237
16. Marttala J. Ensimmäisen raskauskolmanneksen seulonta ja Downin oireyhtymä. Oulun yliopisto, Lääketieteellinen tiedekunta, Synnytys ja naistentaudit, Väitöskirja, 2011.
17. <https://www.thl.fi/fi/web/terveyden-edistaminen/toimijat/terveyden-edistaminen-eri-toimialoilla/seulonnat/sikion-poikkeavuuksien-seulonnat>. päivitetty 23.3.2015
18. Virtanen T. STM:n sikiöseulonnan asiantuntijatyöryhmä. Suomen Kättilöliitto, 5.2.2009
19. Benn P, Cuckle H, Pergament E. Non-invasive prenatal testing for aneuploidy status and future prospects. Ultrasound in Obstetrics & Gynecology 2013; 42(1):15-33
20. Shaw S, Chen C-P, Cheng P-J. From Down syndrome screening to noninvasive prenatal testing: 20 years' experience in Taiwan. Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology 2013;52(4):470-474
21. Lichtenbelt K.D, Diemel B.D. ym. Detection of fetal chromosomal anomalies: does nuchal translucency measurement have added value in the era of non-invasive prenatal testing? Prenatal Diagnosis 2015;35:663-668

22. van der Meer M. HUS otti käyttöön uuden menetelmän sikiöseulontaan. Suomen Lääkärilehti, 2015 (6):290-291
23. Käypä hoito, Downin oireyhtymä. 23.12.2010
24. Rudolph's pediatrics. Editors Colin D. Rudolph, Abraham M. Rudolph. 21.painos
25. Jalanko H. Tietoa potilaalle: Downin oireyhtymä (Downin syndrooma). Lääkärikirja Duodecim, 16.11.2012.
26. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecim ja Suomen Kehitysvammalääkärit ry:n asettama työryhmä. Käypä hoito. Downin oireyhtymä. 23.12.2010
27. Autti-Rämö I, Koskinen H, Mäkelä M. ym. Raskauden ajan ultraäänitutkimukset ja seerumiseulonnat rakenne- ja kromosomipoikkeavuuksien tunnistamisessa. FinOHTA raportti 27. 2005.
28. Kroes I, Janssens S, Defoort P. Ultrasound features in trisomy 13 (Patau syndrome) and trisomy 18 (Edwards syndrome) in a consecutive series of 47 cases. Facts Views & Vision in Obgyn. 2014; 6(4): 245-249.
29. Valinen Y, Marttala J, Sahravand M. ym. Adding ADAM12 in risk calculation program does not improve the detection rate of trisomies 18 and 13 in first trimester screening. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine 2012; 25(6):822-825
30. Rozenberg R, Bussiers L, Shevert S. Screening for Down syndrome using first trimester combined screening followed by second trimester ultrasound examination in a unselected population. American journal of obstetrics and gynecology. 2006; 195(5) 1379-1387
31. Crossley JA, Aitken DA, Cameron AD ym. Combined ultrasound and biochemical screening for Down syndrome in the first trimester: a Scottish multicenter study. BJOG 2002, 109(6): 667-676